

新記載要領に基づく添付文書改訂 及び包装表示変更のお知らせ

《2021年4月》

製造販売元

日東メディック株式会社

富山県富山市八尾町保内1-14-1

ニューキノロン系抗菌点眼剤
トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液

トスフロ[®]点眼液0.3%

処方箋医薬品[※]

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

この度、医療用医薬品添付文書の記載要領が改正されたことに伴い、標記製品につきまして添付文書の改訂および点眼容器ラベル、個装箱の表示内容を変更いたしましたのでご案内申し上げます。

改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで若干の日数が必要ですので、今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

◆ご注意いただきたい事項

新記載要領に基づく改訂は、医療用医薬品添付文書の記載要領の改正に伴い様式を変更したものであり、**本剤の安全性情報に変更はございません。**

この度は、主な変更点を記載しております。

●添付文書改訂内容

改訂後（下線部は改訂箇所）	改訂前（下線部は削除箇所）
<p>薬効分類名 ニューキノロン系抗菌点眼剤</p>	<p>薬効分類名 広範囲抗菌点眼剤</p>
<p>6.用法・用量 通常、成人及び小児に対して1回1滴、1日3回点眼する。 なお、疾患、症状により適宜増量する。</p> <p>8.重要な基本的注意 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。</p> <p>9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.7 小児等 経過を十分観察し、漫然と使用しないよう注意すること。 成人に比べて短期間で治療効果が認められる場合がある。</p>	<p>【用法・用量】 通常、成人及び小児に対して1回1滴、1日3回点眼する。 なお、疾患、症状により適宜増量する。</p> <p>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ ・本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 ・小児においては、成人に比べて短期間で治療効果が認められる場合があることから、経過を十分観察し、漫然と使用しないよう注意すること。</p>
<p>11.副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>【使用上の注意】 1.副作用 承認時までの臨床試験で、総症例数 620 例〔成人 539 例、小児 81 例（乳幼児 62 例、新生児 11 例を含む）〕のうち、副作用は成人 15 例（2.42%）に認められ、発現件数は 16 件であった。主な副作用は、眼刺激 6 件、点状角膜炎等の角膜障害 4 件であった。 承認後の特定使用成績調査で、総症例数 1,426 例〔成人 956 例、小児 470 例（乳幼児 362 例、新生児 73 例を含む）〕のうち、副作用は成人 6 例、乳幼児 1 例の合計 7 例（0.49%）に認められ、発現件数は 8 件であった。主な副作用は、眼瞼炎 2 件、角膜沈着物 1 件、発疹 1 件であった。</p>
<p>11.1 重大な副作用 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明） 紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下、眼瞼浮腫等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>(1)重大な副作用 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下、眼瞼浮腫等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

（次頁に続く）

改訂後（下線部は改訂箇所）				改訂前（下線部は削除箇所）			
11.2 その他の副作用				(2)その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
種類\頻度	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明	種類\頻度	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症			発疹、発赤、蕁麻疹	過敏症		発疹 ^{※1}	発赤、蕁麻疹
眼	眼刺激、点状角膜炎等の角膜障害	眼痛、眼瞼炎、霧視、眼の充血、眼そう痒症、霰粒腫	角膜沈着物、異物感、結膜炎（結膜充血・浮腫等）	眼	眼刺激、点状角膜炎等の角膜障害	眼痛、眼瞼炎、霧視、眼の充血、眼そう痒症、霰粒腫、角膜沈着物 ^{※1}	異物感、結膜炎（結膜充血・浮腫等）
14.適用上の注意 14.1 薬剤投与時の注意 原則として配合変化が認められる点眼液との併用は避けること。 主な点眼液との配合変化（本剤 1mL と配合薬剤 1mL をガラス管に入れ、ミキサーで 10 秒間混合し、外観変化を観察）は下表のとおりであった ¹⁾³⁾ 。				【使用上の注意】 2.適用上の注意 (3)原則として配合変化が認められる点眼液との併用は避けること（「取扱上の注意」の項参照）。 【取扱上の注意】 ●主な点眼液との配合変化 本剤 1mL と配合薬剤 1mL をガラス管に入れ、ミキサーで 10 秒間混合し、外観変化を観察 ¹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾			
配合変化あり ^{※1}	リンデロン点眼・点耳・点鼻液 0.1%、ニフラン点眼液 0.1%、ジクロード点眼液 0.1%、プロナック点眼液 0.1%、点眼・点鼻用リンデロン A 液、リザベン点眼液 0.5%、インタール点眼液 2%、タチオン点眼用 2%、ミドリン M 点眼液 0.4%、キサラタン点眼液 0.005%、チモプトール点眼液 0.25%、チモプトール XE 点眼液 0.5%、トルソプト点眼液 1%、ミケラン点眼液 2%、リズモン TG 点眼液 0.5%、フラビタン点眼液 0.05%、レスキュラ点眼液 0.12% ^{※2}			配合変化あり ^{※4}	リンデロン点眼・点耳・点鼻液 0.1%、ニフラン点眼液 0.1%、ジクロード点眼液 0.1%、プロナック点眼液 0.1%、点眼・点鼻用リンデロン A 液、リザベン点眼液 0.5%、インタール点眼液 2%、タチオン点眼用 2%、ミドリン M 点眼液 0.4%、キサラタン点眼液 0.005%、チモプトール XE 点眼液 0.5%、トルソプト点眼液 1%、ミケラン点眼液 2%、リズモン TG 点眼液 0.5%、フラビタン点眼液 0.05%、レスキュラ点眼液 0.12% ^{※5}		
^{※1} : 混合直後または室温で 1 時間放置後に外観変化（白濁）が認められたもの。白濁は、本剤の溶解機構であるトスフロキサシンとアルミニウムイオンのキレート平衡が、他の点眼液中のエデト酸、クエン酸、リン酸などにより影響をうけ、有効成分が析出するためと推測された。 ^{※2} : 本剤 2mL と配合薬剤 2mL をガラス管に入れ、ミキサーで 10 秒間混合し、外観変化を観察				^{※4} : 混合直後または室温で 1 時間放置後に外観変化（白濁）が認められたもの。白濁は、本剤の溶解機構であるトスフロキサシンとアルミニウムイオンのキレート平衡が、他の点眼液中のエデト酸、クエン酸、リン酸などにより影響をうけ、有効成分が析出するためと推測された。 ^{※5} : 本剤 2mL と配合薬剤 2mL をガラス管に入れ、ミキサーで 10 秒間混合し、外観変化を観察			
14.2 薬剤交付時の注意 患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。 ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。 ・患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1～5 分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。 ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも 5 分以上間隔をあけてから点眼すること。				【使用上の注意】 2.適用上の注意 (1)点眼用のみ使用すること。 (2)薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導すること。			
15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 本剤の有効成分がソフトコンタクトレンズに付着し、レンズが白濁するとの報告がある ⁴⁾⁵⁾ 。				【使用上の注意】 3.その他の注意 本剤の有効成分がソフトコンタクトレンズに付着し、レンズが白濁するとの報告がある ¹²⁾ 。			
16.薬物動態 16.1 血中濃度 健康成人眼に本剤を 1 回 1 滴、1 日 3 回 14 日間点眼したとき、最終点眼 1.5 時間後の血清中トスフロキサシン濃度は定量限界 (<0.0347µg/mL) 以下であった。また、健康成人眼に本剤を 1 回 1 滴、1 日 8 回 14 日間点眼したとき、点眼 14 日目の初回点眼 24 時間後の血清中トスフロキサシン濃度は定量限界 (<0.0347µg/mL) 以下であった ⁶⁾ 。 16.3 分布 16.3.1 結膜嚢内濃度 健康成人眼に本剤を 1 回 1 滴、1 日 8 回 14 日間点眼したとき、点眼 14 日目の初回点眼 24 時間後の結膜嚢内濃度は 2.0µg/mL であった ⁶⁾ 。				【薬物動態】 1.血中濃度及び結膜のう内濃度³⁾ 健康成人眼に本剤を 1 回 1 滴、1 日 3 回 14 日間点眼したとき、最終点眼 1.5 時間後の血清中トスフロキサシン濃度は定量限界 (<0.0347µg/mL) 以下であった。また、健康成人眼に本剤を 1 回 1 滴、1 日 8 回 14 日間点眼したとき、点眼 14 日目の初回点眼 24 時間後の血清中トスフロキサシン濃度は定量限界 (<0.0347µg/mL) 以下で、結膜のう内濃度は 2.0µg/mL であった。			

（次頁に続く）

改訂後（下線部は改訂箇所）	改訂前（下線部は削除箇所）
<p>16.3.2 動物における眼組織内移行</p> <p>(1)結膜嚢内濃度 有色ウサギに本剤を1回40μL点眼したときの結膜嚢内トスフロキサシン濃度は、点眼5分後で168μg/mL、4時間後では3.31μg/mLであり、6時間後では0.670μg/mLであった²⁾。</p> <p>(2)眼組織内濃度 有色ウサギに¹⁴C標識トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液0.3%を1回40μL点眼したとき、点眼1時間後には硝子体を除く各眼組織に広く分布し、放射能濃度は、眼瞼結膜で436ng eq./g、眼球結膜で128ng eq./g、前房水で89.3ng eq./mL及び角膜で1,800ng eq./gを示した。また、メラニン含有組織である虹彩・毛様体及び脈絡膜・網膜は1時間後でそれぞれ421ng eq./g及び249ng eq./g、24時間後ではそれぞれ3,250ng eq./g及び759ng eq./gを示した²⁾。 ビーグル犬に¹⁴C標識トスフロキサシントシル酸塩水和物を20mg/kgの投与量で1日1回14日間反復経口投与したとき、脈絡膜・色素上皮及び虹彩・毛様体の放射能濃度は、投与終了12時間後に322μg eq./g及び425μg eq./gを示し、投与終了360日後まで徐々に減少した²⁾。 幼若ウサギを用いた13週間反復点眼による眼毒性試験において、本剤投与群の眼瞼結膜、角膜、脈絡膜・色素上皮及び虹彩・毛様体内トスフロキサシン濃度は、成熟ウサギに本剤を39週間反復点眼した場合と比較して平均値で1.4～2.3倍とやや高値を示した。一方、眼球結膜及び前房水の薬剤濃度は幼若ウサギと成熟ウサギでほぼ同様な値を示した³⁾。</p>	<p>2. 動物における眼組織内移行 ..(参考：ウサギ、イヌ)..</p> <p>(1)結膜のう内濃度⁴⁾ 本剤を有色ウサギに1回40μL点眼したときの結膜のう内トスフロキサシン濃度は、点眼5分後で168μg/mL、4時間後では3.31μg/mLであり、6時間後では0.670μg/mLであった。</p> <p>(2)眼組織内濃度 1)¹⁴C標識トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液0.3%を有色ウサギに1回40μL点眼したとき、点眼1時間後には硝子体を除く各眼組織に広く分布し、放射能濃度は、眼瞼結膜で436ng eq./g、眼球結膜で128ng eq./g、前房水で89.3ng eq./mL及び角膜で1800ng eq./gを示した。また、メラニン含有組織である虹彩・毛様体及び脈絡膜・網膜は1時間後でそれぞれ421ng eq./g及び249ng eq./g、24時間後ではそれぞれ3,250ng eq./g及び759ng eq./gを示した⁴⁾。 2)¹⁴C標識トスフロキサシントシル酸塩水和物をビーグル犬に20mg/kgの投与量で1日1回14日間反復経口投与したとき、脈絡膜・色素上皮及び虹彩・毛様体の放射能濃度は、投与終了12時間後に322μg eq./g及び425μg eq./gを示し、投与終了360日後まで徐々に減少した⁴⁾。 3)幼若ウサギを用いた13週間反復点眼による眼毒性試験において、本剤投与群の眼瞼結膜、角膜、脈絡膜・色素上皮及び虹彩・毛様体内トスフロキサシン濃度は、成熟ウサギに本剤を39週間反復点眼した場合と比較して平均値で1.4～2.3倍とやや高値を示した。一方、眼球結膜及び前房水の薬剤濃度は幼若ウサギと成熟ウサギでほぼ同様な値を示した⁵⁾。</p>
<p>17.臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験 <眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎（角膜潰瘍を含む）></p> <p>17.1.1 国内第Ⅲ相及び一般臨床試験</p> <p>(1)疾患別臨床効果 外眼部感染症の患者304例を対象に実施した本剤の第Ⅲ相比較試験、一般臨床試験の各疾患別臨床効果は下表のとおりであった^{9)~11)}。 (表省略：変更なし)</p>	<p>【臨床成績】</p> <p>1.疾患別臨床効果⁹⁾¹⁰⁾⁸⁾ 外眼部感染症の患者304例を対象に実施した本剤の第Ⅲ相比較試験、一般臨床試験の各疾患別臨床効果は下表のとおりであった。 (表省略)</p>
<p>(2)適応菌種別臨床効果 上記症例より分離された適応菌種別臨床効果は下表のとおりであった^{9)~11)}。 (表省略：変更なし)</p>	<p>2.適応菌種別臨床効果⁹⁾¹⁰⁾⁸⁾ 上記症例より分離された適応菌種別臨床効果は下表のとおりであった。 (表省略)</p>
<p><眼科周術期の無菌化療法></p> <p>17.1.2 国内一般臨床試験 眼手術予定患者（成人）を対象に実施された術前無菌法における抗菌効果は、評価対象例数64例中無菌化例数は47例（無菌化率73.4%）であった。なお、1日点眼量及び点眼期間は、1回1滴、1日5回、2日間であった。また、安全性解析例数83例中、副作用は認められなかった¹²⁾。</p>	<p>3.眼科周術期の無菌化療法に対する効果⁹⁾ <治験時> 眼手術予定患者を対象に実施された術前無菌法における抗菌効果は、評価対象例数64例中無菌化例数は47例（無菌化率73.4%）であった。なお、1日点眼量及び点眼期間は、1回1滴、1日5回、2日間であった。 <市販後> 眼科周術期の無菌化療法における術後判定時の抗菌効果は、評価対象例数103例中無菌化例数は98例（無菌化率95.1%）であった。</p>
<p>18.薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序 (文章省略：変更なし)</p> <p>18.2 抗菌作用 (文章省略：変更なし)</p> <p>18.3 実験的感染症に対する治療効果 (文章省略：変更なし)</p>	<p>【薬効薬理】</p> <p>1.抗菌作用¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾ (文章省略)</p> <p>2.作用機序¹³⁾ (文章省略)</p> <p>3.実験的感染症に対する治療効果¹⁴⁾ (文章省略)</p>
<p>19.有効成分に関する理化学的知見 (文章省略：変更なし)</p> <p>性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。 メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。 融点：約254℃（分解）</p>	<p>【有効成分に関する理化学的知見】 (文章省略)</p> <p>性状：トスフロキサシントシル酸塩水和物は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。N, N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。 メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。 融点：約254℃（分解）</p>
<p>22.包装 プラスチック点眼容器 5mL×5本、5mL×10本、5mL×50本</p>	<p>【包装】 5mL×5本、5mL×10本、5mL×50本</p>

(次頁に続く)

改訂後（下線__部は改訂箇所）	改訂前（下線__部は削除箇所）
23.主要文献 1)社内資料：配合変化試験 2)社内資料：配合変化試験 3)社内資料：配合変化試験 4)社内資料：ソフトコンタクトレンズに対する影響 5)社内資料：ソフトコンタクトレンズに対する影響 6)北野周作ほか：あたらしい眼科. 2006；23 別巻：47-54 7)福島容子ほか：あたらしい眼科. 2006；23 別巻：26-32 8)木澤和夫ほか：あたらしい眼科. 2006；23 別巻：37-40 9)北野周作ほか：あたらしい眼科. 2006；23 別巻：68-80 10)北野周作ほか：あたらしい眼科. 2006；23 別巻：95-110 11)北野周作ほか：あたらしい眼科. 2006；23 別巻：118-129 12)北野周作ほか：あたらしい眼科. 2006；23 別巻：111-117 13)神山朋子ほか：あたらしい眼科. 2006；23 別巻：3-11 14)社内資料：抗菌活性(承認年月日：2006年1月23日、CTD2.6.2.2.1) 15)五島瑛智子ほか：Chemotherapy. 1988；36(S-9)：36-58 16)社内資料：抗菌活性(承認年月日：2006年1月23日、CTD2.6.2.2.1) 17)水永真吾ほか：あたらしい眼科. 2006；23 別巻：18-25	【主要文献】 1)日東メディック(株)社内資料(ソフトコンタクトレンズに対する影響) 2)日東メディック(株)社内資料(ソフトコンタクトレンズに対する影響) 3)北野周作ほか：あたらしい眼科, 23 (別巻) 47-54, 2006 4)福島容子ほか：あたらしい眼科, 23 (別巻) 26-32, 2006 5)木澤和夫ほか：あたらしい眼科, 23 (別巻) 37-40, 2006 6)北野周作ほか：あたらしい眼科, 23 (別巻) 68-80, 2006 7)北野周作ほか：あたらしい眼科, 23 (別巻) 95-110, 2006 8)北野周作ほか：あたらしい眼科, 23 (別巻) 118-129, 2006 9)北野周作ほか：あたらしい眼科, 23 (別巻) 111-117, 2006 10)富山化学...社内資料...(抗菌活性)... 11)五島瑛智子ほか：CHEMOTHERAPY, 36 (S-9)36-58, 1988 12)富山化学...社内資料...(抗菌活性)... 13)神山朋子ほか：あたらしい眼科, 23 (別巻) 3-11, 2006 14)水永真吾ほか：あたらしい眼科, 23 (別巻) 18-25, 2006 15)富山化学...社内資料(配合変化試験) 16)富山化学...社内資料(配合変化試験) 17)富山化学...社内資料(配合変化試験)

<添付文書に関する問い合わせ先>

日東メディック株式会社 おくすり相談窓口

〒104-0033 東京都中央区新川 1-17-24

TEL：03-3523-0345/FAX：03-3523-0346 受付時間：9時～17時（土、日、祝日、当社休日を除く）

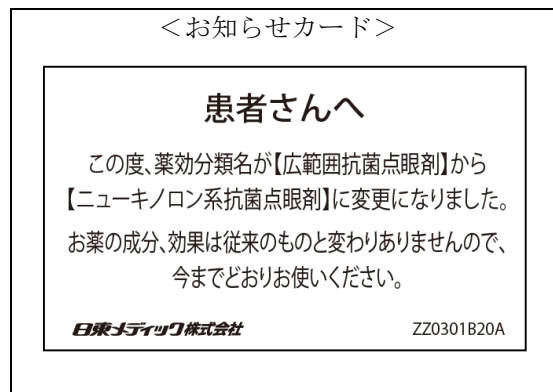
医薬品添付文書改訂情報は（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)に最新添付文書が掲載されています。あわせてご利用ください。

●点眼容器ラベル、個装箱の表示内容変更

薬効分類名を「**広範囲抗菌点眼剤**」より「**ニューキノロン系抗菌点眼剤**」へ変更いたします。

また、しばらくの間は、お知らせカードを同封し出荷させていただきます。

<表示例>



・個装箱に **包装変更品** を表示いたします。
添付文書新記載要領対応

・各種コードに変更はございません。

<点眼容器ラベル、個装箱の表示内容変更に関する問い合わせ先>

日東メディック株式会社 営業業務課

TEL：03-3523-0347 受付時間：9時～17時（土、日、祝日、当社休日を除く）